

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pantomylan 20 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg de pantoprazole (sous forme de pantoprazole sodique sesquihydraté).

Excipient à effet notable :

Chaque comprimé gastro-résistant contient 19,06 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé allongé de couleur jaune à ocre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Reflux gastro-oesophagien symptomatique.

Pour le traitement à long terme et la prévention des récurrences d'oesophagite par reflux gastrooesophagien.

Chez l'adulte

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Posologie recommandée

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus

Reflux gastro-oesophagien symptomatique

La dose orale recommandée est d'un comprimé gastro-résistant de Pantomylan 20 mg par jour. Une amélioration des symptômes est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. Si cette durée n'est pas suffisante, l'amélioration des symptômes sera obtenue en général par un traitement de 4 semaines supplémentaires. Une fois les symptômes disparus, la récurrence des symptômes peut être prévenue par la prise à la demande de 20 mg de Pantomylan une fois par jour, en prenant un comprimé en fonction des besoins. Si le contrôle des symptômes par le traitement à la demande n'est pas satisfaisant, la reprise d'une thérapie continue peut être envisagée.

Traitement à long terme et prévention des récurrences des oesophagites par reflux gastro-oesophagien

Pour le traitement à long terme, une dose d'entretien d'un comprimé gastro-résistant de Pantomylan 20 mg par jour est recommandée, avec une augmentation à 40 mg de pantoprazole par jour en cas de récurrence. Pantomylan 40 mg peut être utilisé dans ce cas. Après cicatrisation, la dose peut à nouveau être ramenée à 20 mg de pantoprazole.

Chez l'adulte

Prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS

La dose orale recommandée est d'un comprimé gastro-résistant de Pantomylan 20 mg par jour.

Populations particulières

Population pédiatrique de moins de 12 ans

L'utilisation de Pantomylan n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose journalière de 20 mg de pantoprazole ne doit pas être dépassée chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet atteint d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés ne doivent pas être croqués ou écrasés. Ils doivent être avalés entiers avec un peu d'eau une heure avant un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par pantoprazole, notamment en cas d'utilisation au long cours. En cas d'augmentation des enzymes hépatiques, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.2).

Administration concomitante d'AINS

L'utilisation de Pantomylan 20 mg pour la prévention d'ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs doit être limitée à des patients ayant besoin d'un traitement continu par AINS et présentant un risque accru de développer

des complications gastro-intestinales. Le risque accru doit être évalué selon les facteurs de risques individuels, tels que l'âge avancé (>65 ans), les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'hémorragie digestive haute.

Tumeur gastrique maligne

Une réponse symptomatique au pantoprazole peut masquer les symptômes d'une tumeur gastrique maligne et peut retarder le diagnostic. En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse, anémie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une affection maligne doit être écartée.

D'autres examens doivent être envisagés si les symptômes persistent malgré un traitement approprié.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tels que l'atazanavir, en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le pantoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

Traitement à long terme

Dans le cadre du traitement au long cours, notamment lorsque sa durée excède 1 an, les patients devront faire l'objet d'une surveillance clinique régulière.

Infections bactériennes gastro-intestinales

Le pantoprazole, comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), est susceptible d'augmenter la quantité de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal haut. Le traitement par pantoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries comme *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an, par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le pantoprazole. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent débuter de manière insidieuse et être négligées. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après la recharge en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients dont on prévoit qu'ils seront sous traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par ex., les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Risque accru de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et pendant des périodes prolongées (> 1 an), peuvent augmenter modestement le risque de

fracture de la hanche, du poignet et de la colonne, surtout chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et ils doivent prendre une quantité appropriée de vitamine D et de calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Pantomylan. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par pantoprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Excipients à effet notoire

Pantomylan contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Pantomylan contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Médicaments dont la pharmacocinétique d'absorption est dépendante du pH

En raison d'une inhibition importante et durable de la sécrétion gastrique, le pantoprazole peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments pour lesquels le pH gastrique est un facteur déterminant important de la disponibilité orale, par exemple certains antifongiques azolés, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et d'autres médicaments tels que l'erlotinib.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante de pantoprazole est déconseillée avec des inhibiteurs de la protéase du VIH dont l'absorption est dépendante du pH acide intragastrique, tel que l'atazanavir, en raison d'une baisse significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Si la combinaison d'inhibiteurs de la protéase du VIH avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée (p. ex. la charge virale). Une dose de 20 mg de pantoprazole par jour ne doit pas être dépassée. Le dosage de l'inhibiteur de la protéase du VIH pourrait devoir être ajusté.

Anticoagulants coumariniques (phenprocoumone ou warfarine)

L'administration concomitante de pantoprazole et de warfarine ou de phenprocoumone n'a pas influencé la pharmacocinétique de la warfarine et de la phenprocoumone, ni l'INR. Cependant, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de manière concomitante des IPP et de la warfarine ou de la phenprocoumone. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut entraîner

des saignements anormaux, et même le décès. Les patients traités avec du pantoprazole et de la warfarine ou de la phenprocoumone peuvent nécessiter une surveillance pour détecter une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine.

Méthotrexate

Une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de méthotrexate à forte dose (par exemple 300 mg) avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Par conséquent, dans le contexte où une forte dose de méthotrexate est utilisée, par exemple dans le traitement d'un cancer ou du psoriasis, un arrêt temporaire de la prise de pantoprazole peut être envisagé.

Autres études d'interactions cinétiques

Le pantoprazole est largement métabolisé au niveau du foie, par le système enzymatique du cytochrome P450. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 et les autres voies métaboliques comprennent l'oxydation par le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours d'études spécifiques portant notamment sur la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide, la nifédipine, la phénytoïne et un contraceptif oral composé de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol.

Une interaction entre le pantoprazole et d'autres médicaments ou composés, qui sont métabolisés à l'aide du même système enzymatique, ne peut pas être exclue.

Les résultats d'une série d'études d'interactions cinétiques ont démontré que le pantoprazole n'influe pas sur les substances actives métabolisées par le CYP1A2 (comme la caféine ou la théophylline), le CYP2C9 (comme le piroxicam, le diclofénac ou le naproxen), le CYP2D6 (comme le métoprolol), le CYP2E1 (comme l'éthanol). Le pantoprazole n'interfère pas avec l'absorption de la digoxine liée à la glycoprotéine P.

Il n'existe pas d'interactions avec les antiacides administrés de manière concomitante.

Des études d'interactions ont été menées sur l'administration concomitante de pantoprazole et de différents antibiotiques (clarithromycine, métronidazole, amoxicilline). Aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée.

Médicaments qui inhibent ou induisent le CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19 comme la fluvoxamine pourraient augmenter l'exposition systémique au pantoprazole. Une réduction de la dose peut être envisagée chez les patients traités à long terme avec des doses élevées de pantoprazole, ou ceux présentant une insuffisance hépatique.

Les inducteurs enzymatiques influant sur le CYP2C19 et le CYP3A4, comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent réduire les concentrations plasmatiques des IPP qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique du pantoprazole pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du pantoprazole pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont montré que le pantoprazole passait dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du pantoprazole dans le lait maternel, mais le passage dans le lait maternel chez l'être humain a été rapporté. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En conséquence, la décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou celle de poursuivre/arrêter le traitement par Pantomylan doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Pantomylan chez les femmes.

Fertilité

Il n'y a eu aucune preuve d'altération de la fertilité suite à l'administration de pantoprazole dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pantoprazole n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effet indésirable ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Environ 5 % des patients sont susceptibles de présenter des effets indésirables (EI). Les EI les plus souvent signalés sont une diarrhée et des céphalées, survenant tous deux chez environ 1 % des patients.

Les effets indésirables signalés avec le pantoprazole sont classés dans le tableau ci-dessous selon l'ordre de fréquence suivant :

Très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rares ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables du pantoprazole rapportés au cours des études cliniques et notifiés après commercialisation.

Fréquence Classe Systèmes- organes	Fréquent	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminé e
Affections hématologi- ques et du système			Agranulocyto- se	Thrombopéni- e ; leucopéni- e ; pancytopéni- e	

lymphatique				e	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et choc anaphylactique)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol) ; variations de poids		Hyponatrémie, hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), hypocalcémie associée à une hypomagnésémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Dépression (et autres aggravations)	Désorientation (et autres aggravations)	Hallucination ; confusion (en particulier chez les patients prédisposés, ainsi que l'aggravation de ces symptômes lorsqu'ils sont préexistants)
Affections du système nerveux		Céphalée ; vertiges	Troubles de goût		Paresthésie
Affections oculaires			Troubles de la vue / vision floue		
Affections gastro-intestinales	Polypes des glandes fundiques (bénins)	Diarrhées ; nausées / vomissements ; distension abdominale et ballonnements ; constipation ; sécheresse de la bouche ; douleur et gêne			Colite microscopique

		abdominale			
Affections hépatobiliaires		Elévations des enzymes hépatiques (transaminases, γ -GT)	Augmentation de la bilirubine		Lésion hépatocellulaire ; jaunisse ; insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash cutanée / exanthème / éruption ; prurit	Urticaire ; œdème de Quincke		Syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell ; érythème polymorphe ; Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4) ; photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir rubrique 4.4)	Arthralgies ; myalgies		Spasmes musculaires à cause d'un déséquilibre électrolytique
Affections du rein et des voies urinaires					Néphrite interstitielle (pouvant entraîner une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue et malaise	Augmentation de la température corporelle ; œdème périphérique		

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage chez l'homme ne sont pas connus.

Des doses atteignant 240 mg administrées par voie injectable en deux minutes ont bien été tolérées. Comme le pantoprazole est largement lié aux protéines, il n'est pas aisément dialysable.

En cas de surdosage avec des signes cliniques d'intoxication, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée, à l'exception d'un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : AO2BC02.

Mécanisme d'action

Le pantoprazole est un benzimidazole substitué qui inhibe la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique de l'estomac par un blocage spécifique des pompes à protons des cellules pariétales.

Le pantoprazole est transformé en sa forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales où il inhibe l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase, c'est-à-dire au niveau de la phase terminale de sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée. Chez la plupart des patients, la disparition des symptômes est obtenue en 2 semaines. Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs des récepteurs H₂, le traitement par pantoprazole entraîne une réduction de l'acidité de l'estomac et donc une augmentation de la gastrine proportionnelle à la diminution de l'acidité. Cette augmentation de la gastrine est réversible. Puisque le pantoprazole se lie à l'enzyme responsable de la phase terminale de la production acide, il peut inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique, quelle que soit la nature du stimulus (acétylcholine, histamine, gastrine). L'effet est le même, que le produit soit administré oralement ou par voie intraveineuse.

Effets pharmacodynamiques

Les valeurs de gastrinémie à jeun augmentent sous pantoprazole. Dans la plupart des cas, lors des traitements de courte durée, elles ne dépassent pas les limites supérieures de la normale. Ces valeurs doublent le plus souvent lors des traitements au long cours. Toutefois, une augmentation excessive n'est rapportée que dans des cas isolés. En conséquence, une augmentation légère à modérée du nombre de cellules endocrines de l'estomac (cellules ECL) n'est observée que dans une minorité de cas, pendant un traitement au long cours (de l'hyperplasie simple à adénomatoïde). Cependant, d'après les études réalisées jusqu'à présent (voir rubrique 5.3), la formation de précurseurs carcinoïdes (hyperplasie atypique) ou de carcinoïdes gastriques, tels que décrit chez l'animal n'a pas été observée chez l'être humain.

Au vu des résultats des études menées chez l'animal, il n'est pas possible d'exclure totalement une influence sur les paramètres endocriniens de la thyroïde, lors de traitement au long cours de plus d'un an par pantoprazole.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pantoprazole est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte même après administration d'une dose orale unique de 20 mg. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales, soit 1-1,5 µg/ml, sont atteintes en 2 heures à 2,5 heures environ après administration; ces valeurs restent ensuite constantes après administrations multiples.

Les caractéristiques pharmacocinétiques ne varient pas après administration unique ou administration répétée. Dans l'intervalle de dose de 10 à 80 mg, la cinétique plasmatique du pantoprazole est linéaire après administration orale et intraveineuse. La biodisponibilité absolue observée après la prise des comprimés est d'environ 77 %. L'administration concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur l'ASC, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité. Seule la variabilité sur le temps de latence sera augmentée par une absorption concomitante de nourriture.

Distribution

La liaison aux protéines sériques du pantoprazole est d'environ 98 %. Le volume de distribution est d'environ 0.15 l/kg.

Biotransformation

Le principe actif est presque exclusivement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique est la déméthylation par le CYP2C19 sous forme de métabolites conjugués par sulfatation. Une autre voie métabolique inclut l'oxydation par le CYP3A4.

Élimination

La demi-vie terminale est d'environ 1 h et la clairance est d'environ 0,1 l/h/kg. Il existe quelques cas de sujets présentant une élimination ralentie. Du fait de la liaison spécifique du pantoprazole aux pompes à protons des cellules pariétales, la demi-vie d'élimination n'est pas corrélée à la durée d'action plus longue (inhibition de la sécrétion acide).

L'élimination rénale représente la voie majeure d'excrétion (environ 80 %) pour les métabolites du pantoprazole, le reste étant éliminé dans les selles. Le métabolite principal à la fois dans le sang et les urines est le déméthylpantoprazole, sous forme sulfoconjuguée. La demi-vie du métabolite principal (environ 1,5 h) n'est pas beaucoup plus longue que celle du pantoprazole.

Populations particulières

Métaboliseurs lents

Environ 3% de la population Européenne présente un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés «métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme du

pantoprazole est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose unique de 40 mg pantoprazole, l'aire sous la courbe était en moyenne environ six fois supérieure chez les «métaboliseurs lents» comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle («métaboliseurs rapides»). La concentration plasmatique maximale augmentait d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de pantoprazole.

Insuffisance rénale

Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration du pantoprazole chez les insuffisants rénaux (y compris les patients dialysés). Comme chez le sujet sain, la demi-vie du pantoprazole est courte. Seules de très faibles quantités de pantoprazole sont dialysées. Bien que le principal métabolite ait une demi-vie légèrement allongée (2 - 3h), l'excrétion reste rapide et aucune accumulation n'est donc observée.

Insuffisance hépatique

Malgré l'allongement de la demi-vie jusqu'à 3 à 6 h et l'augmentation de l'ASC d'un facteur 3 à 5 chez les patients cirrhotiques (classes A et B de la classification de Child), la concentration sérique maximale n'est que légèrement augmentée (x 1,3) comparativement au sujet sain.

Sujets âgés

La légère augmentation de l'ASC et de la Cmax observée chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune n'a aucune incidence clinique.

Population pédiatrique

Après administration orale d'une dose unique de 20 ou 40 mg de pantoprazole à des enfants âgés de 5 à 16 ans, les valeurs de l'ASC et de la Cmax se sont révélées similaires à celles observées chez l'adulte.

Après administration IV unique d'une dose de 0,8 ou 1,6 mg/kg de pantoprazole à des enfants âgés de 2 à 16 ans, il n'a pas été observé de corrélation significative entre la clairance du pantoprazole et l'âge ou le poids. L'ASC et le volume de distribution étaient conformes aux données observées chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez l'homme, au vu des essais pharmacologiques de sécurité, de toxicité par administrations répétées et de génotoxicité.

Au cours des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat sont apparues des néoplasies neuroendocriniennes. De plus, des papillomes des cellules squameuses sont apparus dans l'estomac antérieur du rat. Le mécanisme entraînant la formation de carcinoïdes gastriques par les benzimidazoles substitués a été étudié de façon approfondie et l'on peut conclure qu'il s'agit d'une réaction secondaire à l'élévation massive de la gastrinémie chez le rat au cours des études à long terme portant sur de fortes doses. Durant les études sur 2 ans chez le rongeur, une augmentation du nombre des tumeurs hépatiques a été observée chez le rat et chez la souris femelle, et a été considérée comme due à un métabolisme hépatique important.

Une légère augmentation des transformations néoplasiques de la thyroïde a été notée dans le groupe de rats recevant la plus forte dose (200 mg/kg). L'apparition de ces néoplasies est associée aux modifications induites par le pantoprazole dans la dégradation de la thyroxine au niveau hépatique chez le rat. La dose thérapeutique chez l'homme étant faible, aucun effet nocif sur la glande thyroïde n'est attendu.

Au cours des études de reproduction chez l'animal, des signes discrets de foetotoxicité ont été observés à des doses supérieures à 5 mg/kg. Les études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet tératogène.

Le passage transplacentaire a été étudié chez le rat et semble augmenter au cours de la gestation. En conséquence, la concentration du pantoprazole chez le fœtus est brièvement augmentée avant la naissance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Couleur de l'enrobage (Jaune OPADRY II 85F32081)
Alcool de polyvinyle
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E-172)
Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)

Enrobage gastro-résistant
Laurylsulfate de sodium
Polysorbate 80
Copolymère d'acide méthacrylique/éthylacrylate
Triéthylcitrate
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon en HDPE : 36 mois.
Plaquette t en alu/alu : 30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon en HDPE : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Plaquette en alu/alu : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en HDPE de couleur blanche et muni d'une coiffe à visser contenant un cachet de dessiccant (en LDPE).

Plaquette en aluminium/aluminium contenant un dessiccateur conditionnée dans une boîte en carton.

Présentations : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 comprimés gastro-résistants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan bvba/sprl
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon en HDPE : BE328982
Plaquette en alu/alu : BE396392

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 26/11/2008
- B. Date de renouvellement de l'autorisation : 12/03/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2020
Date d'approbation : 12/2020